

**Der Einfluß einer Cortison-Dauerbehandlung
auf die Übertragbarkeit der experimentellen
Nierenentzündung der Ratte**

Wilhelm Schwappacher

*Bis Frankfurt/Main
1962*

Aus der 1. Medizinischen Universitätsklinik zu Frankfurt am Main
Direktor: Prof. Dr. med. F. Hoff

Der Einfluß einer Cortison-Dauerbehandlung auf die Übertragbarkeit
der experimentellen Nierenentzündung der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main



vorgelegt von
WILHELM SCHWAPPACHER
aus Mörfelden

1962

Prüfung: 6. September 1962

Dekan: Prof. Dr. K. Herzberg

Referent: Priv. Doz. Dr. K. Schöffling

Correferent: Prof. Dr. J. Frey



Gliederung

	Seite
I. Einleitung und Fragestellung	2
II. Versuchsanordnung	8
1.) Allgemeine Versuchsanordnung	8
2.) Die Methode der Eiweißbestimmung im Urin	10
3.) Die Herstellung des nephrotoxischen Serums	11
4.) Parabioseoperation	12
III. Ergebnisse	14
A) Die Proteinurie der Nephritistiere vor der Operation	14
B) Die Befunde nach der Parabioseoperation	14
1.) Die Proteinurie	14
2.) Die Augenveränderungen,	15
3.) Die Nierenläsionen	16
IV. Diskussion	18
V. Zusammenfassung	21
VI. Bilder und Tabellen	22/23
VII. Literaturverzeichnis	
VIII. Lebenslauf	

I. Einleitung und Fragestellung.

Die "Nephrotoxin-Nephritis" gehört seit der Wiederentdeckung durch Masugi im Jahre 1930 zu den Standardverfahren der experimentellen Nierenpathologie. Zum erstenmal wurde eine Glomerulonephritis, die mit Hilfe von Antikörpern gegen Nierengewebe hervorgerufen werden kann, von Lindemann im Jahre 1900 erzeugt. Bei diesem Experiment bekommt ein Tier der Spezies A Nephritis, wenn ihm Antikörper zugeführt werden, die ein Tier der Spezies B gegen Nierengewebe der Spezies A entwickelt hat (inverse Anaphylaxie). Masugi untersuchte diese experimentell hervorgerufenen Nierenveränderungen an Ratte und Kaninchen und wandte sich vorwiegend den morphologischen Veränderungen dieser Erkrankung zu. Erst in den letzten Jahrzehnten wurden die klinischen und serologischen Kriterien der experimentellen Nephritis eingehender untersucht.

Nur mit diesem Verfahren läßt sich praktisch eine akute diffuse Glomerulonephritis hervorrufen, die mit der des Menschen in morphologischer und klinischer Hinsicht verglichen werden kann. Es sei noch erwähnt, daß zu den Organentzündungen, die sich mit hoher Sicherheit und Spezifität durch Gewebsantikörper hervorrufen lassen, die experimentelle Iridocyclitis (Gelwin 1904, Ciliarkörper als Antigen) und die experimentelle Panophthalmitis (Pfeiffer, Treser, Bachrach, Menk, Kurus, Otto und Sandritter 1959) gehören. Die letztgenannten Autoren benutzten ein Homogenat aus Rattenaugen als Antigen zur Sensibilisierung von Kaninchen und erzeugten so Anti-Rattenaugen-Antikörper, mit denen sie die Panophthalmitis bei der Ratte hervorrufen konnten. Es zeigte sich ferner, daß es speziesgebundene Unterschiede in der Pathogenese der experimentellen Rattennephritis und der experimentellen Kaninchennephritis geben muß (Pfeiffer, Schöffling, Bruch, Spielmann 1954). Beim Kaninchen kommt es nach einem Inkubationsstadium von 6 bis 9 Tagen zu der typischen haemorrhagischen Nierenentzündung mit Haematurie, Proteinurie und Blutdrucksteigerung. Nach 5 Tagen findet sich histologisch das an die Nephritis des Menschen erinnernde Bild der Glomerulonephritis mit Erythrocyten im Kapselraum und in den Kanälchen, mit leukocytären Infiltrationen und Halbmondbildung bei subchronischem Verlauf der Erkrankung (Masugi 1934, Hemprich 1935, Arnott, Kellar und

Matthew 1936, Sarre 1939, Sarre und Wirtz 1942, Kay 1940/1942, Ehrich, Forman und Seifter 1952). Die experimentelle Glomerulonephritis der Ratte entwickelt sich im Gegensatz dazu sofort nach der Injektion des nephrotoxischen Kaninchenserums (Masugi 1933, Smadel 1936, Smadel und Farr 1937, Schloss 1945, Pfeiffer, Schöffling, Bruch und Spielmann 1954, Pfeiffer, Schöffling, Sandritter, Schröder, Steigerwald und Wolf 1954). Bereits 24 bis 48 Stunden nach der Seruminjektion steigt die auch bei der gesunden Ratte bereits vorhandene Proteinurie (0,1 bis höchstens 0,15 mg/ml) an und erreicht nach wenigen Tagen ihr Maximum, das in schweren Fällen mehr als 2 mg/ml betragen kann. Es fehlt die Erythrocyturie (Smadel 1936, Smadel und Farr 1937, Hieronimi, Bohle und Hartmann 1952). Schon während der ersten drei Tage kommt es zu Oedemen, Höhlenergüssen, Oligurie und Harnstoffanstieg. Oft ist die Proteinurie wegen der starken Diuresehemmung nicht exakt zu bestimmen.

Histologisch sind eine Schwellung sowie eine Vermehrung der Schlingen-deckzellen, Verklebung der Glomeruluschlingen miteinander, hyaline Thromben in den Schlingen, eine Verquellung der Schlingengrundmembran und hyalintropfige Eiweißspeicherung in den Tubulusepithelien zu beobachten.

Es gelang Kay mit verschiedenen Versuchsanordnungen zu beweisen, daß der nephrotoxische Entenantikörper, der gegen die Kaninchenniere gerichtet ist, nicht allein in der Lage ist, beim Kaninchen eine Glomerulonephritis zu erzeugen (Kay 1940/42, Zollinger, Enderlin und Spühler 1952), Kay konnte zeigen, daß es zunächst nur zu dem sogenannten "harmless complex" zwischen Kaninchenniere und injiziertem Antikörper kommt. Erst die eigene Antikörperproduktion des Kaninchens gegen das mitinjizierte Entenserum, das wahrscheinlich an die Anti-Kaninchennieren-Antikörper gekoppelt ist, löst nach dem Intervall von 6 bis 9 Tagen zusammen mit dem "harmless complex" die Antigen-Antikörperreaktion in der Niere und damit die Nephritis aus (2-Phasen-Theorie von Kay). Die Anti-Kaninchennieren-Antikörper von der Ente sind somit nur der lokalisierende Faktor.

Kay blockiert die Antikörperproduktion des Kaninchens und verhindert somit die Nephritis, indem er vor der Injektion des Entennatenserums die Kaninchen einer Röntgenbestrahlung aussetzte. Injizierte er aber den bestrahlten Kaninchen ein normales oder nephrotoxisches Anti-Enten-Immun-Serum von einem anderen unbestrahlten Kaninchen, so kam die Glomerulonephritis

trotzdem zum Ausbruch. Diese Beobachtung spricht ebenfalls für die 2-Phasen-Theorie von Kay.

Zollinger, Enderlin und Spühler konnten durch Cortisonbehandlung die Masugi-Nephritis beim Kaninchen verhindern, indem sie 2 Tage vor der Nephrotoxininjektion mit der Cortisonbehandlung begannen und diese auf die gesamte Versuchsdauer ausdehnten. Sie sprachen von einem "Unterdrücken" der Krankheit, da es nach dem Absetzen des Cortisons zu den typischen Veränderungen der Glomerula kam. Die Autoren folgern daraus, daß zur Ausbildung der Masugi-Nephritis der Tierkombination Ente/Kaninchen eine Antikörperbildung im Empfängertier hinzukommen muß. Die Hemmung dieser Antikörperproduktion durch Cortison verhindert den Ausbruch der Erkrankung. Rich, Bennett, Cochran, Griffith und McGoon (1951), sowie Wedgwood, Hawn und Janeway (1951) konnten mit ACTH und Cortison die Ausbildung der Gammaglobulin-Nephritis, die der nephrotoxischen Nephritis sehr ähnlich ist und den gleichen immunologischen Gesetzen zu gehorchen scheint, beim Kaninchen verhindern. Diese Beobachtung läßt auch bei dieser experimentellen Nephritis an die Beteiligung einer Antikörperbildung denken.

Lambert und Stoerk sahen ein längeres Bestehenbleiben von Hauttransplantaten bei der Ratte, wenn sie die Spendertiere vor der Hautentnahme 5 Tage lang mit täglich 5 mg Cortison behandelten. Die Empfängertiere blieben unbehandelt. Bei der Versuchsreihe, bei der Haut von cortisonbehandelten Tieren verwendet wurde, vertrockneten die Transplantate zwischen dem 4. und 20. Tag und fielen ab. Bei Versuchen mit nicht cortisonbehandelten Spendertieren gingen die verpflanzten Hautstücke schon zwischen dem 2. und 7. Tag zugrunde.

Heute wissen wir, daß bei der Pathogenese der Masugi-Nephritis der Ratte eine eigene Antikörperproduktion nicht eingeschaltet ist. Schon die fehlende "Inkubationszeit" deutet darauf hin. Die Anti-Ratten-nieren-Antikörper vom Kaninchen reagieren direkt mit dem Kapillar-Antigen und lösen die Nephritis am ersten Tag post injektionem aus. Für diese lange bekannte Sofortreaktion wurde der immunologische Beweis von Pfeiffer, Schöffling, Bruch und Spielmann 1953/54 er-

bracht, die einen sofort nach der Injektion des antikörperhaltigen Serums einsetzenden Serumkomplementschwund als Ausdruck der ablaufenden Antikörper-Reaktion nachweisen konnten. Dieser Komplementschwund hielt 12 Stunden an. Im Jahre 1954 bestätigten Stavitsky, Hackel und Heymann sowie Wenk und Lange diesen sofort einsetzenden Komplementschwund. Wenk und Lange benutzten für ihre Untersuchungen das Perfusionspräparat. Pfeiffer, Schöffling, Bruch und Spielmann (1954) gelang es bei diesen Untersuchungen nicht, mit einer Komplementbindungsmethode Antikörper gegen das mitinjizierte Fremdserum, wie es bei der Kombination Ente/Kaninchen auftreten, nachzuweisen.

Die sich daraus ergebende Vermutung, daß bei der Pathogenese der Masugi-Nephritis der Ratte eine eigene Antikörperproduktion ohne Bedeutung ist, wurde durch Behandlungsversuche von Knowlton (1949) gestützt. Er fand, daß die experimentelle Nephritis der Ratte mit Cortison nicht verhindert werden kann.

1950 konnte Hackel weder mit ACTH noch mit Cortison die Ausbildung der Masugi-Nephritis der Ratte verhindern und bestätigte somit die Beobachtungen von Knowlton. Der Autor fand, daß die mit ACTH oder Cortison behandelten Tiere den gleichen Grad der Nephritis aufwiesen wie die unbehandelten Tiere, die nur Nephrotoxin bekommen hatten. Er glaubte sogar, einen "even slightly greater degree of nephritis" bei den behandelten Tieren feststellen zu müssen. Auch mit Lost konnte die experimentelle Nephritis der Ratte nicht verhindert werden (Caskey 1951).

Die Ausbildung der Masugi-Nephritis bei der Ratte läßt sich nur unterdrücken, wenn man die Antikörper des nephrotoxischen Serums vor der Injektion adsorbiert und somit unwirksam macht. Dies gelang Smadel und Swift 1937 durch die Vermischung des antikörperhaltigen Serums mit Rattennierenbrei. Dadurch kommt es zur Adsorption der Antikörper an das Nierengewebe, das heißt zur Elimination aus dem Serum. In Weiterentwicklung der Beobachtungen von Wakerlin und Johnson (1941), die einen Blutdruckanstieg beim Nierendrosselungsversuch beim Hund mit vorheriger

Reningabe verhindern konnten, zeigten Moeller und Pfeiffer (1950), daß die Masugi-Nephritis der Ratte nach Mischung des antikörperhaltigen Serum vor der Injektion mit Rattenrenin (1:1) nicht auftritt. Die Autoren folgerten daraus, daß dem Renin die Rolle eines Haptens oder Antigens zukommt. Sie hatten damit bewiesen, daß man die Anti-Rattennieren-Antikörper nicht nur mit erhaltenen Zellelementen (Nierenbreisuspension) sondern auch mit der zellfreien Niereneiweißlösung Renin adsorbieren kann.

Nachdem die serologischen Untersuchungen nicht zu befriedigenden Resultaten geführt hatten und die Frage nach der Ursache des Chronischwerdens und Fortschreitens der Nephritis weiter völlig unklar war, versuchten Pfeiffer, Schöffling, Sandritter, Schröder, Steigerwald und Wolf (1954) eine Übertragung der Nephritis von einem nephritiskranken Tier auf ein gesundes in Form des kontinuierlichen Blutaustausches mit Hilfe der Gefäßbrücke durch parabiotische Vereinigung beider Partner. Bei 9 der 13 primär gesunden Tiere konnten diese Autoren in dieser ersten Arbeit bei einer großen Untersuchungsreihe die gleichen klinischen und pathologisch-histologischen Veränderungen der Nieren beobachten, wie sie die primär nephritischen Partner aufwiesen.

Diese gelungene Übertragung konnte aber erst als Beweis für die spezifisch nephritiserzeugende Wirkung des Blutes nierenkranker Tiere auf gesunde angesehen werden, als man mit der Verwendung genetisch einheitlicher Ratten die Gewebsveränderungen durch unspezifische homologe Antikörper ausgeschlossen hatte. Van Dyke und Huff (1949) sahen bei einem erbreinen Rattenstamm mit Inzucht seit 50 Generationen keine Parabiosetoxikationen mehr. Die Übertragung mit Inzuchtratten, (langfristige Bruder-Schwester-Inzucht), gelang ebenfalls (Pfeiffer, Sandritter, Schöffling, Treser, Kraus, Menk und Hermann 1959) und schloß die sogenannte "Parabiosevergiftung" (Ranzi und Ehrlich 1909) aus. Auch die chronische Nephritis und die chronische Panophthalmitis konnte die Arbeitsgruppe Pfeiffer auf die gleiche Weise übertragen und somit eine Beteiligung der primär injizierten Kaninchen-Antikörper unwahrscheinlich machen. Ebenfalls ließen sich fluorescenzmikroskopisch

die markierten Kaninchenglobuline nur in den Nierenglomerula des primär erkrankten Tieres, nicht hingegen in den Glomerula des Parabiosepartners, der sekundär erkrankt war, nachweisen (Pfeiffer, Ditschuneit, Otto, Menk, Sandritter und Schulenburg 1959, Mosler 1961).

Die entzündlichen Reaktionen in den Organen des gesunden Partners müssen daher durch sekundär nach Manifestation der experimentellen diffusen Glomerulonephritis und Panophthalmitis entstandene spezifisch gewebsschädigende Faktoren bedingt sein. Diese Annahme wird unter anderem gestützt durch die Beobachtung, daß bei Enucleation der erkrankten Augen des primär ophthalmischen Tieres 14 Tage vor der Parabioseoperation eine Übertragung der Panophthalmitis nicht möglich ist (Pfeiffer, Ditschuneit, Otto, Menk, Sandritter und Schulenburg 1959).

Müller-Ruchholtz, Federlin, Schneider, Schmitt, Rahlwes, Ostner und Pfeiffer (1962) konnten zeigen, daß die Gewebsverbindung des Parabioseversuches nicht erforderlich ist, den Sekundärnephritis-auslösenden Faktor einer an Masugi-Nephritis erkrankten Ratte auf eine gesunde zu übertragen. Mit einer neu entwickelten Methode konnten sie eine kontinuierliche Kreuztransfusion von einer kranken auf eine gesunde Ratte herstellen, indem sie mit einem Gefäßkatheder die Arteria Carotis einer an Masugi-Nephritis erkrankten Ratte mit der Vena Jugularis einer gesunden Ratte verbanden. Die Autoren fanden als Mindestzeit zur Übertragung der Masugi-Nephritis mit der neuen Methode eine Dauer des Blut-austausches von mehr als 2 Tagen. So gelang es ihnen bei einer Dauer der Kreuztransfusion von 2, 5 bis 4 Tagen bei 5 von 15 primär gesunden Ratten die Nephritis zu übertragen.

Um eine Aussage darüber machen zu können, wo der für die Übertragung der Nephritis verantwortliche Faktor im Blut lokalisiert ist, trennten die Autoren in einem anderen Versuch durch Zentrifugieren Plasma und Blutzellen nephritischer Ratten voneinander. Mit Hilfe eines mechanischen Aggregats infundierten sie Plasma und Blutzellen getrennt. Die Infusion erfolgte aus gekühlten Spritzen, die durch das Aggregat langsam entleert wurden, über ein PVC Katheder in die Vena jugularis gesunder Ratten. So konnten Müller-Ruchholtz und Mitarbeiter zeigen, daß mit Infusionen von Plasma nephritischer Ratten auf gesunde die Ne-

phritis nicht zu übertragen ist. Mit der Infusion der zellulären Bestandteile des Blutes nephritischer Ratten ließ sich jedoch bei 5 von 31 gesunden Ratten eine Nephritis erzielen. Die histologischen Veränderungen der primär gesunden Nieren waren zum Teil ebenso stark wie die der Spendertiere, zum Teil geringgradig schwächer.

Nachdem nunmehr feststand, daß es sich bei dem nephritisauslösenden Faktor um einen zellständigen Übertragungsfaktor handelt, dessen immunologische Reaktionen noch nicht aufgeklärt sind, haben wir es uns in dieser Arbeit zur Aufgabe gemacht, zu untersuchen, ob sich die Übertragung der Masugi-Nephritis im Parabioseversuch durch eine Behandlung mit Cortison verhindern läßt. Cortison hat unter anderem eine antiallergische Wirkung und wird in der Therapie unter anderem immer dort eingesetzt, wo ein immunologischer Mechanismus in der Pathogenese eine Rolle spielt (Hench, Kendall, Slocumb und Polley 1949, Rich, Bennett, Cochran, Griffith und McGoon 1951, Zollinger, Enderlin und Spühler 1952, sowie Lambert und Stoerk 1954). Die vorliegende Arbeit soll damit einen Beitrag zu der Frage des Übertragungsmechanismus der Masugi-Nephritis im Parabioseversuch und damit der Progression der chronischen diffusen Glomerulonephritis darstellen.

II. Versuchsanordnung.

1.) Allgemeine Versuchsanordnung.

Bei sämtlichen für die Versuche benötigten Ratten wurde vor Versuchsbeginn eine 3malige Urinuntersuchung auf Eiweiß durchgeführt. Dabei wurde die Tiere vom Versuch ausgeschlossen, die an einem der 3 Untersuchungstage eine höhere Eiweißausscheidung als 0,15 mg/ml aufwiesen. Die Versuchstiere wurden zu diesem Zwecke für 8 Stunden in Stoffwechselgefäße gesetzt und der Urin aufgefangen. Wir benutzten ausschließlich weibliche Albino-Ratten einer langfristigen Bruder-Schwester-Inzucht. Durch vorausgegangene biologische Testung wurde das Masugi-Serum auf seine nephrotoxische Wirkung geprüft, da serologische Werte keine Anhaltspunkte in dieser Richtung geben. Es erwies

sich die Menge von 0,5ml pro 100g Körpergewicht als wirksam um eine eindeutige Nierenentzündung hervorzurufen, ohne aber so stark zu schädigen, daß den Tieren keine Parabioseoperation mehr zuge-
muet werden konnte.

Am Tage vor der Seruminjektion begann die Cortisonbehandlung. Wir injizierten täglich 1mg Cortison "CIBA" pro 100g Körpergewicht intramuskulär. Die Eiweißausscheidung wurde am Anfang täglich und später im Intervall von 2 bis 3 Tagen kontrolliert. Die bei vielen Tieren beobachtete Oligurie machte manchmal einen längeren Aufenthalt in den Gefäßen notwendig. Auf Untersuchung des Harnsediments wurde verzichtet, da bei der Ratte keine oder nur eine schwache Haematurie auftritt (Smadel und Farr 1937).

Die Parabioseoperation erfolgte am 11. bis 24. Tag nach der Nephrotoxininjektion. Es wurden nur gewichtsgleiche Tiere vereinigt. Die Cortisonbehandlung wurde auch nach der Parabioseoperation fortgesetzt, und zwar bekam nun jeder Partner Cortison in der vorher genannten Dosierung.

Eine Augenspiegelung mit dem Zeiß-Augenspiegel wurde mehrmals während der Versuchsdauer vorgenommen. Zur Pupillenerweiterung wurde den Ratten Homatropin getropft und der Augenhintergrund mit dem Ophthalmoskop von der Firma Zeiß im umgekehrten Bild gespiegelt. Bei den Parabiosetieren werteten wir Einzelportionen des Urins jedes Parabionten aus. Es war nicht möglich, täglich von jedem Partner Urin zur Eiweißbestimmung zu erhalten, da die dazu notwendige Fixation schon nach einer Stunde zu einer starken Belastung der Tiere führte. So mußte immer ein Intervall von 1 bis 2 Tagen zur Erholung der Parabiosetiere zwischen den einzelnen Bestimmungen verstreichen. Die Parabiosen wurden in Einzelkäfigen unter konstanten Bedingungen gehalten. Sie erhielten Latz-Standardkost für Ratten (Koch und Heim 1955); das Trinkwasser wurde ad libitum gegeben.

Nach einer Parabiosedauer von 6 bis 48 Tagen töteten wir die Tiere, dekapsulierten und halbierten die Nieren und fixierten

sie sofort in 4%igem Formalin. Die histologischen Nierenschnitte wurden im Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Parabiosen mit Infektionen im Operationsgebiet wurden von der histologischen Begutachtung ausgeschlossen.

Zum Vergleich wurden die gleichzeitig durchgeführten Experimente der Pfeifferschen Arbeitsgruppe an Tieren, die kein Cortison erhalten hatten, herangezogen; auf eigene Kontrollgruppen konnte unter diesen Umständen verzichtet werden.

2. Die Methode der Eiweißbestimmung im Urin

Zur quantitativen Eiweißbestimmung im Urin benutzten wir die colorimetrische Methode von Böhle und Fischer (1953). Sie ist als Routinemethode besonders geeignet, da sie nicht mit zeitraubenden Fällungen und Reinigungen verbunden ist. Zu einer genauen Eiweißbestimmung werden 4ml Urin benötigt; die Methode beruht auf einer Fällung des Eiweißes mit einem Überschuß eines Farbstoffes bei einem P_H -Wert von 2,2 und anschließender Bestimmung des im Überstand verbleibenden Farbstoffes.

Reagens: 0,001 Mol Amidoschwarzlösung in Citronensäure-Phosphatpuffer P_H 2,2

Amidoschwarz (Mol.-Gew. 616,5) im Exsiccator über $CaCl_2$ getrocknet (Amidoschwarz 10B, Fa. Bayer, Leverkusen, Summenformel: $C_{22}H_{14}O_9N_6S_2Na_2$)

....	0,6165g
Citronensäure p.a.	37,6455g
Sekundäres Natriumphosphat	1,1361g
Aqua bidest. ad	1000cm ³

Technik: 4ml des zu untersuchenden Urins werden mit 2ml der Amidoschwarz-Pufferlösung versetzt, 15 Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen und anschließend bei 3000 U/min abzentrifugiert. Manchmal war es uns nicht möglich, diese Menge Urin zu gewinnen. Wir nahmen dann nur 1ml und ergänzten mit Wasser auf 4ml und berücksichtigten diese Verdünnung bei der Berechnung des Eiweißgehaltes. Nach dem Zentrifugieren werden 2ml des Überstandes in 25ml Meßkölbchen überführt und bis zur Marke mit Aqua dest. aufgefüllt. Die Ablesung erfolgt in

1ml Cuvetten im Eppendorf-Photometer mit Filter 578. Um das Gesamteiweiß zu bestimmen, liest man gegen einen Leerwert ab; aus der Differenz läßt sich dann die Eiweißmenge berechnen. Leerwert: 4ml Aqua dest. werden mit 2ml Amidoschwarz-Puffer versetzt und 2:25 verdünnt. Der Leerwert, der verständlicherweise den höchsten Extinktionskoeffizienten besitzt, wird der Einfachheit halber auf genau 1,0 mit der Blende am Eppendorf-Photometer eingestellt. Liest man nun zum Beispiel für Gesamteiweiß einen Extinktionswert von 0,6 ab, so bedeutet das, daß die Eiweißextinktion einem Wert von 1,0 minus 0,6 = 0,4 entspricht. Zur exakten Bestimmung des Eiweißes im Urin muß die Farbintensität des Urins berücksichtigt werden. Zu diesem Zweck gibt man 1ml Aqua dest. zu 2ml des filtrierten Urin, überführt 2ml dieser Mischung in ein 25ml Meßkölbchen und füllt auf bis zur Marke. Dann wird gegen Aqua dest. photometriert und die gefundene Extinktion zu der betreffenden Eiweißextinktion addiert. Beim Messen des Farbstoffüberstandes stellt daher die Differenz Leerextinktion minus Eiweißextinktion plus Koeffizient der Farbintensität des Urins den eigentlichen Gesamteiweißwert in mg/4ml dar.

3.) Die Herstellung des nephrotoxischen Serums.

Das nephrotoxische Serum gewannen wir vom Kaninchen nach dem Verfahren von Masugi (1933/34) und Smadel (1936/37) mit geringen Abänderungen, wie sie von Moeller und Pfeiffer (1950) beschrieben wurden. Es wurden 3 Kaninchen im Gewicht von 2,5 bis 3,5 kg sensibilisiert. Sie erhielten 3mal beziehungsweise nach einigen Wochen 2mal wöchentlich das Antigen intraperitoneal injiziert. Das Antigen besteht aus einem Homogenat von Ratten-nieren, die bei schlagendem Herzen blutfrei gewaschen und von denen Nierenkapsel und Nierenbecken entfernt worden waren.

Dieses Homogenat ist im Verhältnis 1:5 in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert. Jedes Kaninchen bekam 18 bis 26 Injektionen. Die Injektionen wurden abgebrochen, nachdem der biologi-

sche Test an der Ratte klinisch und histologisch eine ausreichende Aktivität des Kaninchenserums erkennen ließ. Dazu wurden aus der Ohrvene des Kaninchens 8 bis 10 cm³ Blut entnommen und das Serum den Ratten intravenös injiziert. Nach dem positiven klinischen und histologischen Test wurden die Kaninchen durch Herzpunktion entblutet, das Serum abzentrifugiert und bei 56⁰C inkubiert. Bis zur Verwendung wurde das Serum bei 4⁰C im Kühlraum aufbewahrt.

Auf das Austesten des Serums gegen ein Rattennierenextrakt mit der Methode der quantitativen Komplementbindung (Spielmann und Schulz 1952) wurde verzichtet, da der Gehalt an Anti-Rattennieren-Antikörpern nicht der nephrotoxischen Wirkung entspricht (Smadel 1936, Spühler, Zollinger und Enderlin 1951 sowie Pfeiffer, Schöffling, Bruch und Spielmann 1953/54).

4.) Die Parabioseoperation.

Die parabiotische Vereinigung (Bert 1862, Sauerbruch und Heyde 1908 sowie Bunster und Meyer 1933) wurde von Pfeiffer, Schöffling, Sandritter, Schröder, Steigerwald und Wolf (1954) zur Klärung der Frage benutzt, ob das Blut eines nephritischen Tieres Schäden an der Niere des primär nierengesunden Partners hervorrufen kann. Bei der operativen parabiotischen Vereinigung zweier Individuen derselben Species kommt es innerhalb von 3 bis 5 Tagen zur Ausbildung von capillären Anastomosen zwischen den Wundrändern der Parabionten und einem Blutaustausch von 0,1 ml/min (Hill 1931). Dieser kontinuierliche Blutaustausch war ausschlaggebend für die erfolgreiche Übertragung der Masugi-Nephritis der Ratte (Pfeiffer und Mitarbeiter 1954).

Wir benutzten die Methode der Parabioseoperation von Bunster und Meyer (1933) zur Vereinigung eines nephritischen mit einem gesunden Tier. Für die Versuche wurden nur weibliche gewichtsgleiche Tiere verwandt.

Operationstechnik.

Nach Enthaarung wird das Operationsgebiet mit Jod desinfiziert. Es folgt ein Längsschnitt in die Haut, der von ca. 1 cm hinter dem Ohr bis 1 bis 2 cm an die Schwanzwurzel reicht. Die Haut wird mobilisiert und das darunterliegende Fettgewebe entfernt. Beide aneinandergelegten Schulterblätter werden mit Seide fest vernäht und die dorsalen Hautränder beider Partner mit Wundklammern vereinigt.

Jetzt beginnt die eigentliche "Shunt"-Bildung mit einem Längsschnitt von der letzten Rippe bis zum Becken, der die Bauchhöhlen eröffnet. Es entstehen so vier Bauchdeckenränder, die man mit 5 bis 6 Catgutnähten vereinigt und somit die eröffneten Bauchhöhlen wieder schließt. Hier bildet sich dann nach 3 bis 5 Tagen die Parabiosebrücke aus, indem die Bauchdeckenmuskulatur miteinander verwächst und sich capilläre Anastomosen von einem Tier zum anderen entwickeln. Ein kontinuierlicher Blutaustausch ist somit gewährleistet. Mit dem Verschluß der ventralen Hautränder mit Wundklammern ist die Operation beendet.

Um das Berühren der Köpfe der Tiere und damit ein eventuelles Verbeißen zu verhindern, hat es sich als zweckmäßig erwiesen, einen mit Zellstoff ausgefüllten Wundverband entlang der gesamten Parabiosennaht zu legen. Dieser sogenannte "Steg" hält die Köpfe beider Partner so weit auseinander, daß sie sich nicht berühren können. Diese von uns gewählte Technik von Bunster und Meyer hat den Vorteil, daß eine Verschlingung des Intestinum der beiden Tiere nicht eintritt. Bei der offenen Coelio-Anastomose nach Sauerbruch und Heyde kann diese Verschlingung sehr leicht vorkommen.

Den Beweis für eine direkte Gefäßverbindung der beiden Partner wurde von Hill (1931) erbracht, der auf kolorimetrischem Wege nach Gabe von Brillantrot innerhalb von 6 Stunden bei Parabiosetieren eine völlig gleiche Verteilung des Farbstoffes bei beiden Partnern beobachtete. Daraus läßt sich der bereits erwähnte Blutaustausch von 0,1 ml/min errechnen. Die Autoren Van Dyke, Huff und Evans (1948) hatten mit Erythrocyten, die mit Fe^{59} markiert wurden, ähnliche Ergebnisse.

III Ergebnisse.

A) Die Proteinurie der Nephritistiere vor der Operation

Bei 19 Einzeltieren, die einmalig 0,5ml/100g Körpergewicht Nephrotoxin und täglich 1mg Cortison pro 100g Körpergewicht injiziert bekamen, war schon nach 24 bis 48 Stunden ein Anstieg der Proteinurie zu beobachten. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Beobachtungen von Knowlton (1949) sowie Hackel (1950), die mit Cortison die Ausbildung der Masugi-Nephritis bei der Ratte auch nicht verhindern konnten.

Bereits nach 4 Tagen erreichten 6 von 19 Tieren eine Eiweißausscheidung von mehr als 1mg/ml Urin. 10 Tiere lagen mit ihrem Eiweißbefund zwischen 0,5 und 1,0mg/ml; die übrigen 3 Ratten wiesen einen Wert auf, der deutlich über dem der Bestimmung vor der Seruminjektion lag. Bis zum 10. Tag nach der Nephrotoxinjektion wurde ein leichter Anstieg bei fast allen Tieren und von diesem Zeitpunkt an ein allmähliches Absinken der Proteinurie beobachtet. Nach der Parabioseoperation kam es dann, wohl bedingt durch den unspezifischen Reiz der Operation, zu einer leichten Erhöhung der Eiweißausscheidung bei den nephritischen Tieren eine Beobachtung, die auch Pfeiffer und Mitarbeiter (1954) gemacht hatten. Bei den Einzeltieren wurde keine Augenspiegelung vorgenommen, da in so kurzen Zeiträumen noch keine Veränderung des Augenhintergrundes zu erwarten sind (Pfeiffer, Sandritter, Schöffling, Treser, Kraus, Menk und Herrmann 1960).

B) Die Befunde nach der Parabioseoperation

1.) Die Proteinurie

Sofort nach der Entstehung der Capillaranastomose, also am 3. bis 5. Tag nach der Operation, konnten wir eine Erhöhung des Eiweißgehaltes im Urin der primär nierengesunden Partner feststellen. Die Proteinurie verhielt sich ähnlich der bei den primär nierenkranken

Tieren: sie erreichte ihr Maximum nach ungefähr 10 Tagen und fiel dann wieder langsam ab. Gegenüber den Ausgangswerten blieb sie aber immer leicht erhöht. Bei den später histologisch ausgewerteten 15 Parabiosen lag die maximale Proteinurie bei 4 primär nierengesunden Partnern wesentlich höher als 1mg/ml. 3 primär nierengesunde Tiere schieden eine Eiweißmenge aus, die zwischen 0,5mg/ml und 1,0mg/ml lag. Bei den übrigen primär gesunden Partnern lag die Eiweißausscheidung immer über dem Normalwert, den wir auch bei diesen Tieren bestimmt hatten; 5 der primär nierengesunden Partner wiesen sogar einen höheren Eiweißwert als die betreffenden primär kranken Tiere auf. (Tabelle S. 22)

2.) Die Augenveränderungen

Zur Klassifizierung der Veränderungen des Augenhintergrundes wurden folgende 3 Stärkegrade festgelegt:

Stärkegrade der Augenhintergrundbefunde.

Stärke 0 : Keine Veränderungen am arteriellen System des Augenhintergrundes.

Stärke + : Allgemeine Engstellung der Arterien mit verschärften Lichtreflexen.

Stärke ++ : Insgesamt blasser Fundus, abschnittsweise spastische Engstellung der Gefäße (Spindelform), Kreuzungszeichen und Omega-Teilung.

Stärke +++ : Deutlich blasser Fundus, Arterien fadendünn mit spastischen Einengungen (Silberdrahtarterien), Kreuzungszeichen und Omega-Teilungen, Papillenödem, arterielle Blutungen und Cotton-Wool-Exsudate.

Der Augenhintergrund wurde bei 9 Paaren untersucht. Frühestens 15 Tage nach der Injektion des nephrotoxischen Serums beziehungsweise nach dem Funktionieren der Capillaranastomose beim primär gesunden Partner ließen sich Veränderungen am Augenhintergrund feststellen. Bei den primär nierenkranken Ratten kamen die Stärkegrade +++ 1mal, ++ 6mal und + 2mal vor. Von den primär nierengesunden Ratten wies keine den Stärkegrad +++ auf. Der Stärkegrad ++ kam 3mal und der

Stärkegrad + 5mal vor. Eine Ratte zeigte keinerlei Veränderungen des Augenhintergrundes.

3.) Die Nierenläsionen.

Nach Abschluß der Versuche wurden die Tiere mit Aether getötet, die Nieren herausgenommen und nach der Decapsulierung durch einen Längsschnitt geteilt und in 4%iger Formalinlösung fixiert. Die histologischen Nierenschnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Makroskopisch waren die Nieren geringgradig vergrößert und oft hyperämisch. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich, daß die Nierenveränderungen bei den primär nierenkranken wie bei den primär nierengesunden Ratten in ihrer Ausprägung annähernd gleich waren; lediglich ließen die primär nierenkranken Tiere ein Stadium der Glomerulonephritis erkennen, das mehr chronischer Natur war, während es sich bei den primär gesunden Partnern um akute bis subakute (nach langer Parabiosedauer auch um chronische) Formen der Nephritis handelte. Dies ist durch das Intervall zwischen der Nephrotoxininjektion und der Parabioseoperation sowie dem Funktionieren des capillären Blutaustausches zwischen den beiden Partnern erklärt. Es fiel der vermehrte Zellgehalt der Glomerula auf, die so stark vergrößert waren, daß sie den Kapselraum ausfüllten. Bei dieser Zellvermehrung handelte es sich vor allem um eine Vermehrung der Endothel- und Mesothelzellen. Auch waren diese Zellen vergrößert. Die Grundmembranen der Glomerula zeigten eine wechselnd starke Verquellung und Verdickung, wodurch das Schlingenlumen eingeengt wurde. Das Mesangium war in manchen Fällen ödematös verquollen. Schlingenverklebung wurden oft beobachtet. Eine Vermehrung der Zellen der Bowman'schen Kapsel trat nicht auf. In den Hauptstückepithelien fanden sich hyalintropfige Eiweißspeicherungen.

Zur Einteilung und Beurteilung der histologischen Veränderungen wurden 3 Stärkegrade festgelegt:

Stärke 0: Keine Veränderungen an Glomerula und tubulärem System.

Stärke 1: Geringe, vorwiegend herdförmige Schwellung der Glomerulumzellen, keine Zellvermehrung und Schlingenverklebung, Grundmembranen unverändert.

Stärke 2: Intracapilläre Glomerulonephritis mit Verquellung der Grundmembranen, geringer Vergrößerung und deutlicher Vermehrung der Endothelzellen; hyalintropfige Einschlüsse in den Hauptstückepithelien.

Stärke 3: Ausgeprägte, intracapilläre Glomerulonephritis mit starker Schwellung und deutlicher Vermehrung der Schlingen; hyalintropfige Eiweißspeicherung in den Tubulusepithelien.

Unter Zugrundelegung dieser 3 Stärkegrade wurde bei 15 histologisch untersuchten Parabiosen folgendes beobachtet:

Von den primär nierenkranken Ratten wiesen 2 den Stärkegrad 1 auf. Bei 3 Tieren wurde die Stärke 2 beobachtet, während 10 Tiere histologische Veränderungen im Sinne des Stärkegrades 3 zeigten. Mit einer Ausnahme wurde auch bei den primär nierengesunden Partnern histologisch eine diffuse Glomerulonephritis diagnostiziert. Das Tier, das keine histologischen Veränderungen an die Nieren aufwies, lag auch mit seinem Eiweißbefund nur wenig über der normalen Ausscheidung, allerdings hatte sich bei dieser Ratte gegen Ende der Parabiosezeit eine Veränderung des Augenhintergrundes der Stärke ++ ausgebildet.

Bei den übrigen primär nierengesunden Ratten wurde die Stärke 1 viermal beobachtet, 9 Tiere wiesen den Stärkegrad 2 und ein Tier den Stärkegrad 3 auf (Abbildungen S.23). Die Verschiebung der Befunde nach den geringeren Stärkegraden ist dadurch zu erklären, daß der Beginn der Nephritis bei den primär nierenkranken Partnern jeweils im Vergleich zum Beginn der Erkrankung der primär nierengesunden Tiere um 14 bis 27 Tage zurücklag. So ist auch verständlich, daß die Glomerulonephritis der primär nierenkranken Ratten in der Hauptsache eine chronische, die der primär gesunden Partner hingegen eine akute bis subakute Form der Erkrankung darstellte (Zusammenfassung der Ergebnisse der Histologie siehe S.22). Diese Beobachtung deckt sich mit ähnlichen Ergebnissen der Pfeiferschen Arbeitsgruppe. Eine Verhinderung der Entstehung und der

Übertragung der experimentellen diffusen Glomerulonephritis durch eine Behandlung mit Cortison war also nicht möglich.

IV. Diskussion

Mit Hilfe der kontinuierlichen Gefäßbrücke der Parabiose läßt sich die Masugi-Nephritis der Ratte von einem primär nierenkranken Tier auf ein gesundes übertragen (Pfeiffer, Schöffling, Sandritter, Schröder, Steigerwald und Wolf 1954). Diese Übertragung konnte aber erst als Beweis einer spezifisch nephritiserzeugenden Wirkung des Blutes nephritischer Tiere angesehen werden, wenn die Veränderungen am Gewebe der primär gesunden Partner durch ein bestimmtes, immunologisches System hervorgerufen werden können.

Untersuchungen von Pfeiffer, Sandritter, Schöffling, Treser, Kraus, Menk und Herrmann (1960) zeigten, daß sich die Masugi-Nephritis auch bei Verwendung erbreiner Inzuchtratten im Parabioseversuch vom nephritischen auf den nierengesunden Parabionten übertragen lassen. Dieses Ergebnis beweist, daß bei der Übertragung genetische Unterschiede keine Rolle spielen.

Die Übertragung der Masugi-Nephritis der Ratte muß als Folge der Einwirkung von Blutbestandteilen nierenkranker Tiere auf gesundes Nierengewebe angesehen werden. Auch spricht die klinische Erfahrung, die man bei Transplantationen von genetisch identischen Zwillingesnieren auf Kranke mit chronischer, diffuser Glomerulonephritis gemacht hat, für diese Annahme. Obwohl nach der gelungenen Transplantation die erkrankten Nieren entfernt worden waren, entwickelte sich bei einigen der so behandelten Kranken nach anfänglicher Besserung des urämischen Zustandes in dem gesunden Transplantat eine Nephritis und führte zum Tode (Murray, Merrill und Harrison 1958). Diese Tatsache läßt auch bei der Glomerulonephritis des Menschen Substanzen im Blut vermuten, die offenbar den entzündlichen Nierenprozeß unterhalten und ihn sogar auf gesundes Gewebe übertragen.

Müller-Ruchholtz, Federlin, Schneider, Schmitt, Rahlwes, Ostner und Pfeiffer (1961, 1962) gelang es, den nephritisauslösenden Faktor im Blute der an Masugi-Nephritis erkrankten Ratten zu lokalisieren, indem sie Blutzellen und Plasma trennten und verschiedenen Tieren zuführten. Die Autoren konnten mit Hilfe einer Dauerinfusion von Blutzellen nephritischer Ratten in die Vena jugularis gesunder Tiere eine Übertragung der Erkrankung erzielen. Bei der Dauerinfusion mit Plasma nephritischer Tiere gelang die Übertragung nicht. Die Infusion erfolgte über gekühlte Spritzen, die von einem Aggregat langsam über PVC-Katheter in die Vena jugularis der gesunden Ratten entleert wurden. Somit war bewiesen, daß es sich bei dem nephritisauslösenden Faktor um einen zellständigen Übertragungsfaktor handeln muß. Die Natur dieses Faktors ist noch unbekannt.

Auch bei anderen Erkrankungen scheint ein ähnlicher Mechanismus vorzuliegen, denn die diffuse Glomerulonephritis ist nicht die einzige Organerkrankung, die sich im Parabioseversuch auf ein gesundes Tier übertragen läßt. Lipton und Freund gelang 1953 die Übertragung der isoallergischen Encephalomyelitis. Eine nach dem Prinzip der Masugi-Nephritis erzeugte Panophthalmitis konnte ebenfalls mittels des kontinuierlichen Blutaustausches der Parabiose übertragen werden (Pfeiffer, Schöffling, Bachrach, Menk, Kurus, Otto und Sandritter 1959). Alle diese Beobachtungen sprechen dafür, daß gewebsschädigende Faktoren, die erst nach der Manifestation der Nephritis entstanden sind, an Blutzellen gebunden vorhanden sein müssen, die mit hoher Spezifität die entzündlichen Veränderungen in den betreffenden Organen der primär gesunden Parabionten auslösen.

Die vorliegende Arbeit soll den Einfluß einer Cortison-Dauerbehandlung auf die Übertragbarkeit der experimentellen Nierenentzündung der Ratte untersuchen. Es wird die antiallergische Wirkung des Cortisons benutzt und unter dieser Therapie die immunologische Reaktion des zellständigen Übertragungsfaktors untersucht. Wie bereits erwähnt, konnten verschiedene Autoren beim Kaninchen, bei

dem im Gegensatz zur Ratte eine eigene Antikörperproduktion gegen das mitinjizierte Fremdserum in die Pathogenese der experimentellen diffusen Glomerulonephritis eingeschaltet ist, mit Cortison sowie mit Lost und Röntgenbestrahlung diese Antikörperbildung und somit die Nephritis verhindern.

Trotz der Behandlung der Parabiosen mit Cortison, die vor der Injektion des nephrotoxischen Serums begann und nach der Operation auch am primär nierengesunden Partner vorgenommen wurde, gelang aber die Übertragung der Nierenkrankheit bei 14 von 15 Parabiosen. Die klinischen und pathologisch-histologischen Beobachtungen gleichen denen bei Nephritisparabiosen ohne Cortisonbehandlung (vergleiche Pfeiffer und Mitarbeiter 1954, 1959, 1960). Nach dem Funktionieren der Capillaranastomose, 3 bis 5 Tage nach der Parabioseoperation, kam es zu einer kontinuierlichen Proteinurie der primär nierengesunden Parabionten. Der Anstieg erreichte sein Maximum nach ungefähr 10 Tagen und fiel dann langsam ab, blieb aber immer erhöht gegenüber den Ausgangswerten. Bei 5 primär nierengesunden Partnern lag die Proteinurie zeitweise höher als bei den betreffenden primär nierenkranken Partnern. Von 9 untersuchten primär nierengesunden Partnern wiesen 3 Augenbefunde im Sinne des Stärkegrades ++ auf. 5 Tiere zeigten Veränderungen der Stärke +, während eine Ratte keinerlei Veränderungen aufwies. Histologisch wurden an den Nieren der primär nierengesunden Parabionten 4mal der Stärkegrad 1, 9mal der Stärkegrad 2 und einmal der Stärkegrad 3 beobachtet. Ein primär nierengesundes Tier zeigte keine pathologisch histologischen Veränderungen (Zusammenfassende Darstellung der klinischen und histologischen Befunde siehe Tabelle S. 22).

Einhoff (1962) führte parallel zu dieser Arbeit ähnliche Versuche an Parabiose-Ratten durch indem sie versuchte, den nephritisauslösenden Faktor mit Röntgenbestrahlung zu blockieren. Von 9 histologisch untersuchten Parabiosepaaren fand sich trotz der Röntgenbestrahlung bei sämtlichen primär gesunden Partnern eine Nephritis der Stärke 2. Die Übertragung der Masugi-Nephritis konnte somit auch durch die Behandlung mit Röntgenstrahlen nicht verhindert werden.

Unser Resultat der trotz Cortisonbehandlung gelungenen Übertragung der Masugi-Nephritis kann nicht als Stütze einer früher geäußerten Hypothese angesehen werden, daß sekundäre Autoantikörper an der Übertragung beteiligt sind. (Pfeiffer, Schöffling, Bruch und Spielmann 1954) . Ein Ausbleiben der Übertragung unter Cortison hätte dies weitgehend bewiesen. Darüberhinaus zeigt das Ergebnis der Untersuchungen, daß der zellgebundene Übertragungsfaktor durch eine Cortison-Dauerbehandlung nicht zu beeinflussen ist.

V. Zusammenfassung

Ausgehend von der Annahme, daß immunologische Faktoren gegen Nierengewebe, die nach Manifestation der Nephritis im primär nierenkranken Tier der Parabiose entstanden sind, die Übertragung auf den gesunden Parabionten verursachen, verfolgt die vorliegende Arbeit das Ziel, durch Cortison-Dauerbehandlung eine Hemmung der Übertragungsfaktoren herbeizuführen.

Es wurden erbreine Inzuchtratten, die an Masugi-Nephritis erkrankt waren, mit gesunden Tieren in Parabiose vereinigt. Den primär nierenkranken sowie den gesunden Partnern wurde täglich Cortison in der Dosierung 1 mg/100 g Körpergewicht intramuskulär injiziert. Die Eiweißausscheidung und der Augenhintergrund wurden laufend kontrolliert, die Nieren histologisch untersucht. Dabei ergab sich: Bei 14 von 15 ausgewerteten Parabiosen kam es sowohl in den primär nephritischen als auch in den primär gesunden Parabionten trotz der Behandlung mit Cortison klinisch und histologisch zu einer akuten bis subakuten diffusen Glomerulonephritis.

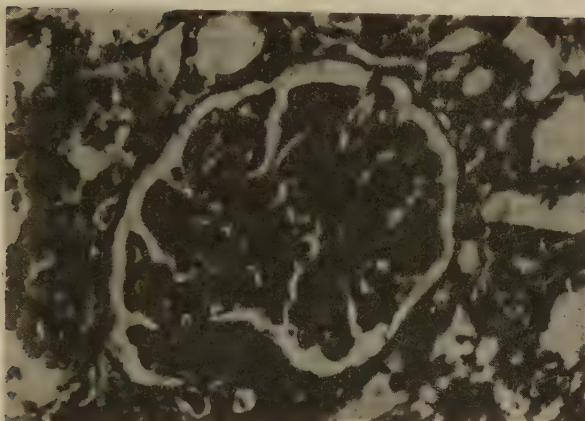
Die Resultate werden diskutiert; sie können nicht als Stütze der alten Hypothese betrachtet werden, daß es sich bei dem nephritisauslösenden Faktor um einen sogenannten Autoantikörper handelt. Sie zeigen weiter, daß der für die Übertragung verantwortliche zellständige immunologische Faktor nicht durch Cortison zerstört, gehemmt oder blockiert wird und damit die Verhinderung der Nephritis im gesunden Parabionten nicht möglich ist.

Tabelle :
Zusammenfassende Darstellung der klinischen und
histologischen Befunde der 15 Parabiosen.

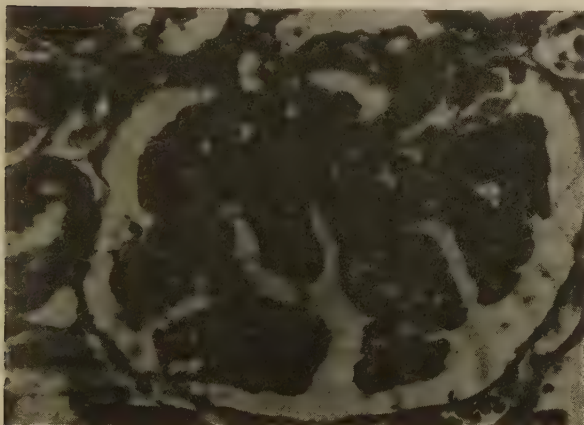
Paar Nr.	Dauer der Nephritis vor der Parabiose	Dauer der Parabiose	Proteinurie der Parabionten (mg/ml Urin)				Stärkegrad der Augenhintergrunds- befunde		Stärkegrad histolo- gischer Nieren- befunde	
			primär nierenkrankes Tier		primär nierengesundes Tier		primär nieren- krank	primär nieren- gesund	primär nieren- krank	primär nieren- gesund
	Tage		Mittel- wert	Maximal- wert	Mittel- wert	Maximal- wert				
1	17	31	0,83	1,64	1,03	1,60	++	+	1	1
2	17	41	0,63	1,04	0,92	1,60	++	+	2	1
3	24	24	0,55	0,64	0,56	0,90	+	Ø	3	2
4	21	20	0,83	1,14	0,75	1,84	+	+	2	1
5	11	48	1,15	1,50	0,34	0,40	++	+	3	0
6	11	34	0,53	0,60	0,48	1,54	++	++	3	1
7	13	20	1,25	1,60	0,42	0,45	-	-	3	2
8	13	20	1,33	1,56	0,32	0,38	-	-	3	2
9	14	30	0,92	1,70	0,30	0,45	-	-	1	3
10	11	26	1,35	1,74	0,38	0,48	++	++	3	2
11	17	17	1,11	1,60	0,49	0,92	+++	++	3	2
12	24	17	0,89	1,28	0,35	0,58	++	+	3	2
13	24	6	0,50	0,61	0,42	0,64	-	-	3	2
14	17	14	0,54	1,54	0,23	0,42	-	-	2	2
15	21	8	0,80	1,26	0,22	0,40	-	-	3	2

Parabiosepaar Nr. 8

Parabiosedauer 20 Tage



Glomerulonephritis Stärkegrad 3 im primär
nephritischen Partner
Vergr. 500x, H.E.-Färbung



Glomerulonephritis Stärkegrad 2 im primär
gesunden Partner.

Vergr. 500x, H.E.-Färbung
Trotz langdauernder Cortisonzufuhr hat sich
in beiden Partnern eine Nephritis entwickelt.

VII. Literaturverzeichnis

- Arnott, W. M., R. J. Kellar u. G. D. Matthew: Experimental Glomerulo-Nephritis Produced by Use of Specific Sera. *Edinbgh. Med. J.* 43, 233 (1936).
- Bert, P.: Note sur une greffe animale par approche. *Ann. sci. nat.* (Serie IV) 18, 86 (1862).
- Billingham, R. E., L. Brent u. P. B. Medawar: *Nature* (Lond.) 178, 514 (1956) zit. in Pfeiffer, E. F. u. Mitarb. (1960).
- Boormann, K. E., Dodd, B. E. u. Loutit, J. F.: *Lancet* 1, 812 (1946) zit. in Pfeiffer, E. F.: "Die klinische Bedeutung des Problems der Autoantikörper. *Die Medizinische* 16, 618 (1956).
- Böhle, E. u. H. Fischer: Eine colorimetrische Routinemethode zur Bestimmung kleiner Eiweißmengen in Körperflüssigkeiten und Geweben. *Klin. Wschr.* 31, 798 (1953).
- Bunster, E. u. R. K. Meyer: An Improved Method of Parabiosis. *Anat. Rec.* 57, 339 (1933).
- Caskey, W. H., D. J. Moore, J. G. Tillotson u. J. M. Haymann jr.: Effect of Nitrogen Mustard on Nephrotoxic Nephritis in Rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 77, 105 (1951).
- Ehrich, W. E., C. W. Forman u. Seifter: Diffuse Glomerular Nephritis and Lipid Nephrosis. *A. M. A. Arch. Path.* 54, 463 (1952).
- Einhoff, R.: Der Einfluß einer Röntgenbestrahlung auf Manifestation und Übertragung der experimentellen Nephritis der Ratte. *Inaug. Diss.* Frankfurt (1962).
- Finerty, J. C., and T. C. Panos: *Proc. Soc. exp. Biol.* 76, 833 (1951) zit. in Pfeiffer, E. F. (1960: Studien zur "Übertragung" der Masuginephritis der Ratte. II. Die Übertragung durch Parabiose genetisch gleichartiger Partner. *Zeitschr. ges. exp. Med.* 132, 436 (1960).
- Gelowin, S.: zit. in Miecher, A. P. *Immunpathologie*, Thieme-Verlag, Stuttgart, S. 553 (1957).
- Hackel, D. B., A. G. Portfolio und T. D. Kinney: Experimental Nephrotoxic Nephritis in Rat Treated with ACTH or Cortisone. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 74: 458 (1950).

- Hemprich, R. : Zur Frage der experimentellen Glomerulonephritis.
Z. ges. exp. Med. 94: 304 (1935).
- Hensch, P. S., Kendall, E. C., Slocumb, C. H. and Polley, H. F. :
The Effect of an Hormone of the Adrenal Cortex (Compound
E) and of Pituitary Adrenocorticotrophic Hormone on Rheumatoid
Arthritis; Preliminary Report. Proc. Staff Meeting Mayo Clin.,
24, 181 (1949).
- Heymann, W. u. D. B. Hackel: The early development of anatomic
and blood chemistry changes in the nephrotic syndrome in
rats. J. Lab. a. Clin. Med. 39, 429 (1952).
- Hieronymi, G., A. Bohle u. F. Hartmann: Morphologische u.
elektrophoretische Untersuchungen bei der Masugi-Nephritis
der Ratte. Arch. Kreislaufforsch. 18, 34 (1952).
- Hill, R. T. : Colorimetric Studies on the Blood Exchange in Parabiotic
Rats. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 28, 592 (1931).
- Hoff, F. : Medizinische Klinik, ein Fortbildungskurs für Ärzte, Thieme-
Verlag, Stuttgart (1948).
- und Wendelberger, J. : Vortr. Naturwiss. Ges. Steiermark, Okt.
1943 zit. in F. Hoff.
- Kay, C. F. : Mechanism by which Experimental Nephritis is Produced
in Rabbits injected with Nephrotoxic Duck Serum. J. Exper.
Med. 72, 559 (1940).
- The Mechanism of a form of Glomerulonephritis: Nephrotoxic
Nephritis in Rabbits. Amer. J. Med. 204, 483 (1942).
- Koch, W., u. G. Heim: Die Haltung und Zucht von Versuchstieren.
Stuttgart: Enke 1955.
- Lambert, A. und Stoerk, H. C. : Prolonged Persistence of homografts of
skin from donor rats treated with cortisone or with nitrogen-
mustard. Federation Proceeding 13, 1 (1954).
- Lindemann, W. : Sur le mode d' action de certains poisons rénaux.
Ann. Inst. Pasteur 49 (1900).
- Lippmann, R. W., G. Cameron u. D. H. Campbell: The Specifity
of Anti-Kidney-Antibody Determined by its Effects upon Tissue
Culture Explants. Proc. Nat. Acad. Science 36, 576 (1950).

- Lipton, M. M. u. J. Freund: The Transfer of Experimental Allergic Encephalomyelitis in the Rat by Means of Parabiosis, J. Immunol. 71, 380 (1953).
- Masugi, M.: Über das Wesen der spezifischen Veränderungen der Niere und der Leber durch das Nephrotoxin bzw. das Hepatotoxin. Zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der Glomerulonephritis und der eklamptischen Lebererkrankung. Beitr. path. Anat. 91, 82 (1933).
- Über die experimentelle Glomerulonephritis durch das spezifische Antinierenserum. Beitr. path. Anat. 82, 429 (1934).
- Menk, W.: Experimentelle Untersuchung über organspezifische allergische Veränderungen am Auge. Zbl. ges. Ophthalm. 72, 166 (1957).
- Moeller, J. und E. F. Pfeiffer: Masugi-Nephritis und Renin. Z. klin. Med. 147, 101 (1950).
- Mosler, I.: Fluorescenzmikroskopische Untersuchungen an der im Parabioseversuch "übertragenen" experimentellen Glomerulonephritis der Ratte. Inaug. Diss. Frankfurt (1961).
- Murray, J. E., J. P. Merrill and J. H. Harrison: Ann. Surg. 148, 343 (1958) zit. in Pfeiffer, E. F. u. Mitarb. Zeitschr. ges. exp. Med. (1960).
- Müller-Ruchholtz, W., K. Federlin, A. Schneider, G. Schmitt, R. Rahlwes, K. H. Ostner, E. F. Pfeiffer: Übertragungsversuche zur Lokalisation eines nephritisauslösenden Faktors bei Ratten. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. (1962, in Druck).
- Pfeiffer, E. F. u. H. E. Bruch: Autoantikörper gegen menschliches Nierengewebe. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 56, 189 (1950).
- K. Schöffling, W. Sandritter, J. Schröder, H. Steigerwald und Wolf: Studien zur "Übertragung" der Masugi-Nephritis der Ratte; Die "Übertragung" durch kurzdauernde Parabiose. Z. ges. exper. Med. 124, 471 (1954).
 - K. Schöffling, H. E. Bruch und W. Spielmann: Masugi-Nephritis und Serumkomplement der Ratte. (Speziesgebundene Unterschiede im pathogenetischen Mechanismus der Masugi-Nephritis von Ratte und Kaninchen). Zeitschr. ges. exp. Med. 122, 446 (1954).
 - Die Bedeutung der tierexperimentellen Glomerulonephritis für das Verständnis der menschlichen Nephritispathogenese, Habil. Schr. Frankfurt a. M., (1955).

Pfeiffer, E. F., K. Schöffling, W. Spielmann u. H. E. Bruch:
Nachweis von Autoantikörpern gegen Nierengewebe mit der
Hämagglutinationsmethode (Boyden-Stavitsky) bei der Masugi-
Nephritis der Ratte, (1955) zit. in Pfeiffer, E. F. Habil. Schr.
Frankfurt a. M. (1955).

- K. Schöffling, I. Bachrach, W. Menk, E. Kurus, J. Otto und
W. Standritter: Transfer of Experimental Panophthalmitis in
Rats by Parabiosis. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 100, 467
(1959).
- H. Ditschuneit, I. Otto, W. Menk, W. Sandritter und O.
Schulenburg: Der Immunologische Mechanismus der Über-
tragung von experimenteller Glomerulonephritis und
Panophthalmitis mit Hilfe des Parabioseversuches. Verh.
Dtsch. Ges. inn. Med. 65 Kongr. S. 450 (1959).
- W. Standritter, K. Schöffling, G. Treser, E. Kraus, W. Menk
u. M. Herrmann: Studien zur "Übertragung" der Masugi-
Nephritis der Ratte. II. Die Übertragung durch Parabiose ge-
netisch gleichartiger Partner. Zeitschr. ges. exp. Med. 132,
436 (1960).

Ranzi, R. u. H. Ehrlich: Z. Immun.-Forsch. 538 (1909), zit. in
Pfeiffer, E. F. u. Mitarb. Zeitschr. ges. exp. Med. (1960).

Rich, A. R., J. L. Bennett, T. H. Cochran, P. L. Griffith and
D. C. McGoon: The Affect of ACTH and Cortisone upon
Experimental anaphylactic Glomerulonephritis. Bull. Hop-
kins. Hosp. 88, 189 (1951).

Sauerbruch, F. u. M. Heyde: Über "Parabiose" künstlich vereinig-
ter Warmblüter. Münch. Med. W. Schr. 55, 153 (1908).

Schloss, G.: Der Regulationsapparat am Gefäßpol des Nierenkör-
perchens bei der Masugi-Nephritis der Ratte. Helv. Med.
Acta 12, 177 (1945).

Smadel, J. E.: Experimental Nephritis in Rats induced by In-
jections of Anti-Kidney Serum: I. Preparation and Immunolo-
gical Studies of Nephrotoxin. J. Exper. Med. 64, 921
(1936).

- und L. E. Farr: Experimental Nephritis in Rats induced by
Injections of Anti-Kidney Serum: II. Clinical and Functional
Studies. J. Exper. Med. 65, 527 (1937).

- Swift, H. F. u. J. E. Smadel: IV. Prevention of the Injurious Effects of Nephrotoxin in vivo by Kidney Extrakt, J. Exper. Med. 65, 557 (1937).
- Spielmann, W. u. W. Schulz (1952) zit. in Pfeiffer, E. F. Habil. Schr. (1955).
- Stavitsky, A. B., D. B. Hackel und W. Heymann: Reduction of Serum Complement Following in vivo Tissue Antigen-Antibody Reactions. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 85, 593 (1954).
- VanDyke, D. C., u. R. L. Huff: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 72, 266 (1949) zit. in Pfeiffer, E. F. u. Mitarb. Zeitschr. ges. exp. Med. (1960).
- R. L. Huff u. H. M. Evans: Stanf. med. Bull. 6, 271 (1948), zit. in Pfeiffer, E. F., Habil. Schr. (1955).
- Vorlaender, K. O. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 60. Kongr. (1954) zit. in Pfeiffer, E. F., Habil. Schr. (1955).
- Wakerlin u. Johnson, J. am. med. Assoc. 117, 416 (1941). zit. in Moeller J. u. E. F. Pfeiffer (1950).
- Wedgewood, R. J., C. V. Z. Hawn and C. A. Janeway: Proc. 2nd Clin. ACTH Conf. 1, 108 (1951), zit. in Pfeiffer, E. F., K. Schöffling, H. E. Bruch u. W. Spielmann: Masugi-Nephritis und Serumkomplement der Ratte. Z. ges. exp. Med. 122, 446 (1954).
- Wenk, E. J. und K. Lange: Effect of different nephrotoxic sera on level of complement during kidney perfusion with homologous serum. Fed. Proc. 13, 1698 (1954).
- Zollinger, H. U., M. Enderlin u. O. Spühler: Der Antigen-Antikörper-Mechanismus der Masugi-Nephritis unter Cortison. Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 8, 162 (1952).

VIII. Lebenslauf

Als Sohn des Werkmeisters Wilhelm Schwappacher und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Popp, wurde ich am 30. 9. 1934 in Mörfelden/Hessen geboren.

1956 bestand ich am Prälat-Diehl-Realgymnasium in Groß-Gerau die Reifeprüfung. Vom Sommer-Semester 1956 bis zum Sommer-Semester 1961 studierte ich an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität zu Frankfurt am Main Medizin. Ich bestand die ärztliche Vorprüfung am 29. 10. 1958 und die ärztliche Prüfung am 13. 2. 1962.

Herrn Privatdozenten Dr. med. K. Schöffling danke ich für die Überlassung des Themas, sowie für die Anleitung bei der Durchführung und Zusammenstellung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. E. F. Pfeiffer möchte ich für die wertvollen Anregungen danken, die er mir bei der Ausführung der Experimente zuteil werden ließ.

Herrn Dr. med. Federlin danke ich für seine Unterstützung bei der Auswertung der histologischen Nierenbefunde und Herrn Dr. med. Edler für seine Hilfe bei der Augenspiegelung.

